Ueber die

Wirkung der Amide auf den Blutdruck.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER

MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

am 1. August 1890

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

DAVID WITTKOWSKI

aus Ballarat in Australien.

OPPONENTEN:

Herr Dr. med. ERNST LANGER, pr. Arzt.
Herr Dr. med. HUGO MAASS, pr. Arzt.
Herr Dd. med. HUGO NEUMANN.

BERLIN.

BUCHDRUCKEREI VON GOEDECKE & GALLINEK

Friedrichstr. 105a (a. d. Weidendammer Brücke).

Vor einigen Jahren ist unsere Aufmerksamkeit durch Schmiedeberg auf verschiedene Körper der NH_2 Gruppe gelenkt worden. Es sind dies die Ester der Carbaminsäure, deren pharmakologische Wirkungen und therapeutische Anwendung Schmiedeberg in einer im „Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie" erschienenen Arbeit eingehend gewürdigt hat.*)

Diese aus verschiedenartigen Teilen zusammengesetzten Verbindungen nehmen unser Interesse in mehrfacher Beziehung in Anspruch. Ihre Wirkung hängt naturgemäss von der Natur und Beschaffenheit ihrer Componenten ab, indem jeder der letzteren dabei eine selbständige Rolle spielt.

Der vornehmste dieser Aether, der Aethylester, auch Urethan genannt, hat therapeutische Anwendung als Schlafmittel gefunden. Seine den Blutkreislauf und die Atmung nicht tangirenden Eigenschaften werden besonders gerühmt, und Schmiedeberg stellt die geringe Beeinträchtigung des Circulationsapparates als einen besonderen Vorzug des Urethans hin; das Herz schlage kräftig nach dem Urethan und der Blutdruck halte sich nahezu auf derselben Höhe.

Schmiedeberg ist geneigt, diese günstigen Wirkungen des Urethans auf die in ihm enthaltene NH_2 Gruppe zu beziehen.

---

*) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Band XX.

Noch bevor er den experimentellen Teil seiner Arbeit wiedergibt, sagt er am Schlusse einiger theoretischer Auseinandersetzungen über die Wirkung der Carbaminsäureester, es sei ihm von vornherein wahrscheinlich erschienen, dass in ihnen die Kohlenwasserstoffgruppe der Fettreihe den ursprünglichen Charakter ihrer Wirkung beibehalte, dass ferner die Gruppe CO als Radical der Kohlensäure bei dem Verhalten der Verbindung keine wesentliche Rolle spielen könne, dass endlich die Gruppe NH_2, wenn sie überhaupt zur Geltung komme, in demselben Sinne, wie in den Ammoniakbasen, vorzugsweise die Functionscentren des verlängerten Markes beeinflussen müsse.

Diese letzte Behauptung Schmiedeberg's ist von andern Autoren auf alle Körper der NH_2 Gruppe verallgemeinert und in neuester Zeit bereits in die Praxis übertragen worden.

So schreibt Kny*) gelegentlich einer Abhandlung über eins unserer neuen Schlafmittel, das Chloralformamid: „Die geringe Einwirkung des Chloralamids auf die Circulationsorgane kann man sich aus zwei Gesichtspunkten erklären. Einmal wird das Chloralamid durch das freie Alkali des circulirenden Blutes langsam in Chloral (Hydrat) und Formamid gespalten, und es kommt dadurch immer nur eine kleine Quantität Chloral auf einmal zur Wirkung. Zweitens wirkt das abgespaltene Formamid wie alle Körper der NH_2 Gruppe erregend auf das Gefässcentrum in der Medulla und damit erhöhend auf den Blutdruck."

Schmiedeberg hat jedoch seiner Behauptung eine Einschränkung gegeben, indem er hinzufügt, „wenn sie, d. h. die NH_2 Gruppe, überhaupt zur Geltung komme."

Bisher sind, meines Wissens wenigstens, experimentelle Untersuchungen weder über das Formamid, noch diesem nahestehende Körper der NH_2 Gruppe veröffentlicht worden, und aus der chemischen Verwandschaft dieser Körper mit

*) Therapeutische Monatshefte, August 1889: Chloralformamid, ein neues Schlafmittel.

den Ammoniakbasen allein kann man doch mit Sicherheit einen Schluss auf die Aehnlichkeit auch ihrer physiologischen Eigenschaften nicht ziehen.

Ich hielt daher eingehende Untersuchungen über ihre physiologischen Wirkungen, insbesondere ihrer Beziehungen zum Circulationsapparat für gerechtfertigt.

Ich bemerke dabei, dass ich auf die Frage der Brauchbarkeit des Chloralamids als Schlafmittel oder seiner Beziehungen zum Herzen durchaus nicht eingehen will. Mich sollen hier allein die Körper der NH_2 Gruppe und unter ihnen speciell die Amide beschäftigen.

Nachstehend gebe ich eine Reihe von Versuchen wieder, die ich im hiesigen pharmakologischen Institut behufs Messung des Blutdrucks an Kaninchen angestellt habe, und bei denen ich mich des Hürtle'schen Gummimanometers und des Ludwig'schen Kymographions bedient habe.

Die Körper, die ich der Reihe nach untersuchte, waren das Amid der Ameisensäure-Formamid, das Amid der Essigsäure-Acetamid, das Amid der Kohlensäure-Carbamid, das Amid der Propionsäure-Propionamid, das Amid der Buttersäure-Normalbutyramid.

Es sei mir gestattet, mit wenigen Worten auf einige chemische Eigenschaften der Amide im Allgemeinen hinzuweisen.

Obschon Derivate des Ammoniaks, sind sie doch kaum mehr basisch, der stark positive Charakter der Ammoniakwasserstoffatome ist durch den Eintritt des negativen Säureradicals aufgehoben. Immerhin vermögen die Amide noch mit einigen Säuren additionelle Verbindungen zu bilden, welche indessen unbeständig sind und meist schon durch Wasser zerlegt werden.

Ich gehe nun zu den einzelnen Körpern über.

Formamid = CH_3NO = $CHO.NH_2$.

Man stellt das Formamid nach Hoffmann dar, indem man krystallisirtes Ammoniumformiat 5 Stunden lang im Rohr auf 230° erhitzt.

Es ist eine farblose, in Wasser leicht lösliche Flüssigkeit, die unter gewöhnlichem Druck bei 192—195° siedet, dabei zum Teil in CO und NH_3 zerfallend.

Von dem Formamid gebe ich 7 Blutdruckcurven wieder.

Ich habe den Tieren das Mittel 5 Mal subcutan und 2 Mal in die Vena jugularis inicirt. Dabei habe ich sowohl in der Höhe der Dosen, als auch in der Application derselben gewechselt, worüber bei den einzelnen Curven die nötigen Bemerkungen gemacht sind. Alle 7 Male habe ich das Formamid nie rein, sondern stets mit Wasser verdünnt gegeben.

Bei den mit dem Gummimanometer genommenen Curven bedeutet die erste Zahl der diastolische, die zweite Zahl der systolische Druck, bei den mit dem Quecksilbermanometer angestellten Versuchen sollen die beiden Zahlen den Raum anzeigen, in dem sich die Curve bewegt.

Versuch I.

Kaninchen 2000 gr. schwer. Formamid subcutan. Gummimanometer.

Uhr	Puls ½ M.	Blutdruck in mm Quecksilber	Bemerkungen
1 h 45	102	90—120	
1 h 55	97	90—120	
2 h 03			Injection von 1 gr. Formamid, mit 4 aq. verdünnt, subcutan.
2 h 13	97	85—118	
2 h 21	115	85—125	Puls unregelmässig.
2 h 31	128	85—128	
2 h 36	120	80—125	
2 h 48	110	80—125	Starke Zuckungen. Unruhe des Tieres.
3 h 01	110	75—122	
3 h 08	110	75—122	Fortwährende Zuckungen der Extremitäten
3 h 20	120	80—130	
3 h 30	132	80—120	
3 h 38			Krampfartige Bewegungen.
3 h 42	126	85—120	Das Tier wird unruhig.
3 h 52	115	85—122	
4 h 02	120	88—125	
4 h 12	120	85—122	Reichliche faeces Entleerung. Keine Dyspnoe, keine Cyanose während des ganzen Versuches. Tier abgebunden und getötet.

Versuch II.

Kaninchen 1650 gr. schwer. Formamid subcutan. Gummimanometer.

Uhr	Puls $^1/_2$ M.	Blutdruck	Bemerkungen
2 h	120	92—110	
2 h 10	120	95—105	
2 h 20			Injection von 2 gr. Formamid, mit 4 aq. verdünnt, subcutan.
2 h 29	110	90—110	
2 h 40	105	85—102	Geringe Respirationsschwankung.
2 h 50	105	90—110	Dyspnoe.
2 h 58	105	80—100	
3 h 09	105	68-90/75-105	
3 h 16	102	90—105	Ruhiges Atmen.
3 h 26	105	80—100	
3 h 36	108	80—98	
3 h 46	108	82—92	
3 h 54	108	82—98	Wenig faeces. Tier abgebunden und getötet.

Versuch III.

Kaninchen 2100 gr. schwer. Formamid subcutan. Gummimanometer.

Uhr	Puls $^1/_2$ M.	Blutdruck	Bemerkungen
12 h 08	120	92—122	
12 h 14	120	98—125	
12 h 21			Injection von 1 gr. Formamid, mit 4 aq. verdünnt, subcutan.
12 h 30	120	98—125	
12 h 40	112	98—122	
12 h 50	132	95—115	
1 h	120	95—120	
1 h 07			Injection von 1 gr. Formamid, mit 4 aq. verdünnt, subcutan.
1 h 16	120	98—122	
1 h 18	126	95—125	Bald nach der Injection Unruhe.
1 h 28	135	95—125	Tier wieder ruhig.
1 h 38	125	95—120	
1 h 48	135	92—118	
1 h 58	130	95—122	Keine Dyspnoe während des Versuchs. Reichliche faeces Entleerung.

Versuch IV.

Kaninchen 1520 gr. schwer. Formamid subcutan. Gummimanometer.

Uhr	Puls $^1/_2$ M.	Blutdruck	Bemerkungen
12 h 33	105	112—130	
12 h 43	100	112—130	
12 h 53			Injection von 2 gr. Formamid, mit 4 aq. verdünnt, subcutan.

Uhr	Puls $^1/_2$ M.	Blutdruck	Bemerkungen
1 h	110	108—125	
1 h 10	110	105—125	
1 h 20	115	110—135	
1 h 30	110	110—132	
1 h 39	115	110—125	
1 h 50	115	110—140	
2 h	115	110—132	
2 h 07	120	110—135	
2 h 15	115	115—135	
2 h 25	115	115—135	
1 h 35	120	110—130	
2 h 40	120	115—135	

Versuch V.

Kaninchen 1800 gr. schwer. Formamid subcutan. Hg. Manometer.

Uhr	Blutdruck	Bemerkungen
1 h 45	88—96	
1 h 52	86—103	
1 h 57		Injection von 2 gr. Formamid, auf 5 aqua aufgefüllt, subcutan, hintereinander.
1 h 59		Atemfrequenz 56 in 1 Minute.
2 h 08	98	
2 h 15	85—94	
2 h 21	82—94	Hin- und wieder krampfartige Bewegungen.
2 h 24		Atemfrequenz 66
2 h 28	86—90	
2 h 34	90—100	
2 h 37	85—100	
2 h 44	88—95	
2 h 52	87—92	
2 h 58	87—90	Tier wird getötet. Dyspnoe oder sonstige abnormen Erscheinungen während des ganzen Versuches nicht zu bemerken gewesen.

Versuch VI.

Kaninchen 1770 gr. schwer. Formamid intravenös. Hg. Manometer.

Uhr	Blutdruck	Bemerkungen
1 h 16	92—96	
1 h 25		Injection von 2 gr. Formamid, auf 4,6 aqua aufgefüllt, intravenös. — Atemfrequenz 60.

Uhr	Blutdruck	Bemerkungen
1 h 36	92—100	
1 h 41	90–98	
1 h 46	88—102	
1 h 50		Atemfrequenz 66.
1 h 57	90–98	Gerinnsel, deshalb Tier abgebunden und getötet.

Versuch VII.

Kaninchen 2030 gr. schwer. Formamid intravenös. Hg. Manometer.

Uhr	Blutdruck	Bemerkungen
1 h	120—127	
	122—126	Injection, intravenös, von 1 gr. Formamidlösung (1 : 1 aqua) = 0,5 gr. Formamid.
	125—128	
	128—132	50 Secunden nach Injection.
1 h 04	126—130	Injection, intravenös, von 1 gr. Formamidlösung.
	130—134	10 S. n. I.
	124—134	
	129—140	
	130—141	Injection, intravenös, von 1 gr. Formamidlösung
	133—139	30 S. n. I
1 h 14	132—138	Injection, intravenös, von 1 gr. Formamidlösung.
	127—138	25 S. n. I.
	130—137	Injection, intravenös, von 1 gr. Formamidlösung.
	126—133	50 S. n. I.
1 h 20	124—135	Injection, intravenös, von 1 gr. Formamidlösung.
	122—140	1¼ M. n. I.
1 h 32	118—139	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung (1 : 10 aqua) = 0,1 gr. Chloral
1 h 33	118—127	
1 h 35	110—130	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
1 h 36	114—120	
1 h 38	106—116	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
	90–114	35 S. n. I.
	83–105	90 S. n I.
1 h 42	91—106	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
	80—100	80 S. n. I.

Uhr	Blutdruck	Bemerkungen
1 h 46	80—98	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
	75—96	
1 h 51	86—106	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
	82—98	80 S. n. I.
1 h 55	92—100	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
	87—96	50 S. n. I.
	95—98	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
	100	
	96	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
	95—98	
2 h 03	87—95	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
	90—95	Sofort n. I.
	80—84	75 S. n. I.
2 h 05	73—82	Die letzten 3 Injectionen erfolgten ganz schnell hintereinander. Um 2 h 12 exitus.

Ich habe während der Injectionen stets Curven genommen und dieses stets verzeichnet.

Die sämmtlichen 7 Curven ergeben von vornherein, dass von einer gewaltigen Erregung, wie sie nach geringen Gaben von Ammoniakkörpern eintritt, auch nicht im Entferntesten die Rede sein kann. Man beobachtet zwar hin und wieder krampfartige Bewegungen der Tiere, in Versuch II. tritt Dyspnoe auf, doch sind wir keineswegs berechtigt, diese Erscheinungen auf die Wirkung des Formamids zurückzuführen, da sie sich in der grösseren Anzahl der Versuche nicht finden, und wir ausserdem oft bei ganz indifferenten Mitteln eine Unruhe der auf dem Versuchsbrett fest angespannten Tiere wahrnehmen. Gleichwohl bietet das Formamid in verschiedener Hinsicht Bemerkenswertes.

Eine wirkliche Erhöhung des Blutdrucks ist nur in zwei der veröffentlichten Versuche nachzuweisen, nämlich in Versuch IV. und in Versuch VII., doch ist die Erhöhung

auch hier keine bedeutende. Sie beträgt in Versuch IV. 5—10 mm, in Versuch VII. etwa 15 mm.

In Versuch I. beobachten wir keine Differenz in der Höhe des Blutdrucks, nur die Pulsfrequenz steigt von 102 (in ½ Minute) auf 120—130.

Dagegen haben wir in Versuch II. ein geringes Fallen der Blutdruckhöhe; während nämlich die normale Höhe 95—105 mm betrug, ergibt die Höhe nach Injection von 2 gr. Formamid 82—98 mm, die Pulsfrequenz war von 120 (in ½ Minute) auf 105 herabgegangen.

Die sich hier zeigenden Respirationsschwankungen, die den Blutdruck vorübergehend bis auf 68 herabsetzen, sind wohl keine Erscheinung des Formamids, sondern durch Dyspnoe bedingt, wie dieselben denn auch nach Aufhören der Dyspnoe nachlassen.

In Versuch III. ist das Formamid vollständig wirkungslos geblieben, es ist weder in der Höhe der Pulsfrequenz, noch in der Höhe des Blutdrucks eine nennenswerte Veränderung zu verzeichnen.

Versuch IV. dagegen ergibt, wie schon bemerkt, eine leichte Steigerung des Blutdrucks um 5—10 mm, auch die Pulsfrequenz erfährt eine geringe Erhöhung.

Versuch V. ergibt ein völlig negatives Resultat — es ist gar keine Wirkung sichtbar. Die Atemfrequenz, auf die ich hier und in Versuch IV. besonders geachtet, zeigt ebenfalls keine Veränderung.

Da ich nur einmal, und zwar in Versuch IV., eine geringe Erhöhung des Blutdrucks gefunden, erschien es mir fraglich, ob überhaupt diese Wirkung dem Formamid zuzuschreiben sei — konnte doch die geringe Erhöhung in dem einen Versuche durch Zufälligkeiten bedingt sein. Ich stellte deshalb noch einige weitere Versuche an, gab aber diesmal den Körper in intravenöser Injection, um eine schnellere Wirkung zu erzielen.

In Versuch VI. gab ich sogar die Dosis von 2 gr, auf 4,6 aqua aufgefüllt, rasch hintereinander, dennoch konnte ich keine deutliche Steigerung des Blutdrucks wahrnehmen, leider konnte ich diesen Versuch nicht bis zu Ende beobachten.

Nur in Versuch VII. ist dagegen eine Steigerung des Blutdrucks vorhanden, die normale Curve zeigte im Mittel 125 mm, nach den Injectionen ging der Blutdruck bis auf 141 in die Höhe. Allerdings betrug hier die Dosis 3 gr. Formamid und wurde in einzelnen Zwischenräumen verabfolgt.

In zwei weiteren, mit Hilfe des Gummimanometers genommenen Versuchen, wo ich gleichfalls je 3 gr der Substanz in einzelnen Zwischenräumen gegeben, bieten die Curven nach dem Formamid das Bild einer geringen Spannung dar. Die Höhe des Blutdrucks war im ersten Versuche gar nicht, in dem zweiten um 10 mm gestiegen.

Ich habe nun in Versuch VII, wo ich die grösste Steigerung gefunden, nachdem ich die Wirkung des Formamids genügende Zeit geprüft, dem Tiere Chloralhydrat, gleichfalls intravenös, gegeben. Es interessierte mich zu erfahren, wie sich die beiden Körper bei ihrem Zusammentreffen verhalten würden, insbesondere glaubte ich, über die Dauer und Stärke der Formamid-Wirkung Aufschluss zu erhalten.

Etwa 12 Minuten nach der letzten Spritze Formamid gab ich dem Tiere 1 ccm einer 10% Chloralhydratlösung = 0,1 gr Chloralhydrat, der Blutdruck sank schon während des Injicirens von 139 auf 118 mm. In Zwischenräumen von 3—5 Minuten liess ich weitere Spritzen folgen. 7 Minuten nach Eingabe der ersten Spritze, ich hatte bis dahin im Ganzen 0,3 gr Chloralhydrat gegeben, war der Blutdruck 83—105, also um mehr als 40 mm gesunken. Trotz weiterer Spritzen hielt sich der Blutdruck dann auf annähernd gleicher Höhe und sank nicht in gleicher Weise, wie man es sonst bei dem Chloralhydrat gewohnt ist. Wenn die Wirkung des Formamids in den übrigen Versuchen keine ausgesprochene war, so liess doch dieser Versuch eine Beeinflussung der Chloralhydratwirkung durch das Formamid erkennen.

In den beiden vorher erwähnten, nicht veröffentlichten, Versuchen habe ich ebenfalls Chloral hinterher gegeben. Wenn auch hier die Wirkung des Formamids keine so anhaltende war, wie in Versuch VII., so waren sie doch in so fern von Interesse, als die Qualität der Pulscurven —

die Versuche waren mit dem Gummimanometer angestellt — eine Veränderung der Chloralhydratwirkung zeigte.

Wie sehr die Reizbarkeit der Herzmuskeln selber durch die betreffende Substanz, ganz abgesehen von ihrer spannenden oder erschlaffenden Wirkung, hervorgerufen wird, beobachtete ich, wenn ich die Dosis von 0,1 gr Chloral in raschem Tempo dem Tiere einspritzte — der Blutdruck stieg dann ganz bedeutend, um nach Aufhören der Injection bald wieder zur ursprünglichen Norm zurückzukehren.

Nach dem Ergebniss der mit dem Formamid angestellten Versuche möchte ich mich dahin aussprechen, dass in der That eine ganz geringe Steigerung des Blutdrucks vorhanden zu sein scheint, die Atmung bleibt, so viel ich beobachten konnte, unbeeinflusst von dem Formamid.

Acetamid $C_2 H_5 NO = CH_3 CO NH_2$.

Man stellt es dar, indem man im Wasserbade erwärmten Eisessig mit festem Ammoniumcarbonat neutralisirt und destillirt. Es ist eine farblose, eigentümlich riechende Substanz, die bei 82—83° schmilzt und bei 222° siedet. In Wasser ist sie leicht löslich.

Versuch I.

Kaninchen 1500 gr. schwer. Acetamid per os. Gummimsnometer.

Uhr	Puls ½ M.	Blutdruck	Bemerkungen
1 h 45	135	85—105	
1 h 55	135	90—115	
2 h 02			1 gr. Acetamid, auf 10 aq. aufgefüllt, per os.
2 h 15	150	102—120	
2 h 25	145	105—130	
2 h 35	165	105 - 130	
2 h 45	150	105—125	
2 h 55	165	105—125	
3 h	165	110—135	
3 h 07	160	105 - 125	
3 h 15	165	108 - 130	
3 h 20	165	110—135	
3 h 26	170	110—135	
3 h 31	180	110—130	Keine besonderen Bemerkungen.

Versuch II.

Kaninchen 2100 gr. schwer. Acetamid per os. Gummimanometer.

Uhr	Puls ½ M.	Blutdruck	Bemerkungen
12 h 46	115	85—105	
12 h 56	120	88—105	
1 h	120	88—108	
1 h 17			1 gr. Acetamid, auf 10 aq aufgefüllt, per os Bei Einführen der Schlundsonde macht das Tier brechartige Bewegungen, lebhafte Unruhe, die sich nach dem Einführen legt.
1 h 27	115	98—115	
1 h 36	115	95—115	
1 h 46	115	92—110	
1 h 56	125	95—115	
2 h 03	120	95—115	
2 h 11	120	90—112	
2 h 21	120	95—115	

Versuch III.

Kaninchen 1570 gr. schwer. Acetamid per os. Gummimanometer.

Uhr	Puls ½ M.	Blutdruck	Bemerkungen
11 h 52	110	85—112	
12 h 04	120?	90—115	
12 h 10			1 gr. Acetamid auf 10 aq. aufgefüllt per os.
12 h 20	110	92—122	
12 h 34	110	90—120	
12 h 44	105	92—122	
12 h 53	105	90—120	
1 h	105	90—120	
1 h 08	110	90 120	
1 h 15	110	90—115	

Versuch IV.

Kaninchen 1400 gr. schwer. Acetamid subcatan. Gummimanometer.

Uhr	Puls ½ M.	Blutdruck	Bemerkungen
11 h 17	105	85—110	
11 h 27	100	85—110	
11 h 30	100	85—105	
11 h 40			Das Tier wurde, als ihm die Schlundsonde eingeführt werden sollte, unruhig, Puls wurde ausserordentlich langsam, bald jedoch erholt sich das Tier und bringt es zu der alten Pulswelle. Darauf wird ihm 12 h 35 1 gr Acetamid auf 2,2 aq aufgefüllt, subcutan inicirt.

Uhr	Puls	½ M.	Blutdruck	Bemerkungen
12 h 30		100	92—120	
12 h 35				
12 h 45		100	92—115	
12 h 55		95	92—115	Während des weiteen Versuches zeigt das Tier keine Dyspnoe, noch irgend welche deutlich sichtbaren Anomalieen der Atemfrequenz.
1 h 01		100	92—118	
1 h 06		100	92—110	
1 h 15		100	85—108	
1 h 18		100	92—120	

Versuch V.

Kaninchen 1450 gr. schwer. Acetamid intravenös. Hg.-Manometer.

Uhr	Blutdruck	Bemerkungen
1 h 12	100—119	
1 h 17	101—120	Injection, intravenös, von 1 ccm Acetamidlösung (2 gr Acetamid auf 5 aq aufgefüllt) = 0,4 gr Acetamid.
1 h 20	107—116	
1 h 27	103—122	Injection, intravenös, von 1 ccm Acetamidlösung.
	104—118	
1 h 31	108—123	Injection, intravenös, von 1 ccm Acetamidlösung.
	106—121	
1 h 36	109—123	Injection, intravenös, von 1 ccm Acetamidlösung.
	105—116	
1 h 40	110—122	Injection, intravenös, von 1 ccm Acetamidlösung.
	113—131	
	103—129	
1 h 43		Krämpfe.
	109—126	
1 h 50	108—128	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
	108—124	
	114—120	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
	104—118	
	95—108	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
	88—102	
	85—100	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
	93—103	
	80— 98	Injection, intravenös, von 1 ccm, Chloralhydratlösung.
	81— 94	

Uhr	Puls ½ M.	Blutdruck	Bemerkungen
		75— 96	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
		96—111	Injecton, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
		91—108	
		85—106	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
		84	
		72-79/49-59	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
2 h 11			Die einzelnen Injectionen mit dem Chloral erfolgten in so kurzen Zwischenräumen, dass die Zeit nicht notirt werden konnte. Tod nach 9½ Spritze.

Das Acetamid weist in seiner Wirkung mit dem Formamid insofern Uebereinstimmung auf, als sämmtliche 5 Versuche eine geringe Erhöhung des Blutdrucks zeigen.

Ich habe auch hier subcutan und intravenös und auch per os den Körper verabfolgt. Besonders hoch sind allerdings diese Steigerungen auch nicht, in Versuch I. von 115 auf 135 mm, in Versuch II. von 105 auf 115, in Versuch III. von 112 auf 120, in Versuch IV. von 110 auf 115, in Versuch V. von 119 auf 131. Zudem gibt die Betrachtung der einzelnen Curven uns hier keinen sicheren Anhalt, ob eine erhöhte Spannung im Gefässsystem vorhanden ist, oder nicht.

Dass jedoch die Wirkung des Acetamids eine erregende ist, geht aus dem letzten Versuch hervor, wo ich, analog den Versuchen mit dem Formamid, dem Tiere Chloralhydrat gegeben habe. Es dauerte in der That eine gehörige Zeit, bis das Chloralhydrat seine volle Wirkung ausübte, und die Wirkung des Acetamids aufgehoben war.

Carbamid = $CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix}$.

Dasselbe, Harnstoff genannt, wird gewöhnlich aus Menschenharn dargestellt, der zum dünnen Syrup eingedampft und mit Salpetersäure versetzt wird, wodurch ein schwer löslicher Niederschlag von salpetersaurem Harnstoff entsteht.

Der Harnstoff bildet lange quadratische Säulen, schmilzt bei 132°. In Wasser löst er sich leicht.

Ich gebe die Curven von 2 Versuchen wieder, bei denen ich einmal subcutan und einmal intravenös inicirt habe.

Versuch I.

Kaninchen 1900 gr. schwer. Harnstoff subcutan. Gummimanometer.

Uhr	Puls ½ M.	Blutdruck	Bemerkungen
12 h 05	120	92—115	
12 h 12	120	92—110	
12 h 35	140	95—110	
12 h 40			Injection von 1 gr. Harnstoff in 3 aq. gelöst, subcutan.
12 h 50	140	95—115	
12 h 55	145	95—118	
12 h 58	165	95—115	
1 h 01	140	95—115	Das sehr starke Tier zitterte fast
1 h 07	150	100 - 118	während des ganzen Versuches, je-
1 h 10	148	100—118	doch treten keine besonderen Er-
1 h 15	140	95—115	scheinungen auf, zumal keine
1 h 20	150	98—115	Dyspnoe.

Versuch II.

Kaninchen 1610 gr. schwer. Harnstoff intravenös. Hg. Manometer.

Uhr	Blutdruck	Bemerkungen
12 h 58	126—139	
1 h 06	130—137	Injection, intravenös, von 1 ccm Harnstofflösung (2 gr Harnstoff auf 4,8 aq. aufgefüllt) = 0,4 Harnstoff.
	131—137	70 S. n. I.
	130—138	1 Minute später.
1 h 11	130—139	Injection, intravenös, von 1 ccm Harnstofflösung.
	129—139	1 M. n. I.
1 h 16	130—140	Injection, intravenös, von 1 ccm Harnstofflösung.
	129—140	30 S. n. I.
	126—144	
1 h 22	131—139	Injection, intravenös, von 1 ccm Harnstofflösung.
	128—138	
	126—133	Injection, intravenös, von 1 ccm Harnstofflösung.
	130—139	30 S. n. I.

Uhr	Blutdruck	Bemerkungen
1 h 31	126—137	
1 h 35	127—137	
1 h 42	97—102	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
	103—108	25 S. n I.
1 h 46	94—99	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung
	90—94	30 S n. I.
	75—82	10 S n I.
1 h 49	75—87	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung
	70 - 84	
1 h 54	84—87	
1 h 56	64—77	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
	65—75	
1 h 59	63 - 74	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
	76—79	Sofort nach I.
	81—102	
	41—67	
2 h 04	42—61	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung
	46—73	15 S. n I.
2 h 09	48—53	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
	65—74	15 S n. I
	59—68	30 S. n I
		Tier abgebunden und getötet

Nach diesen beiden Versuchen ist eine Wirkung des Harnstoffs auf Puls und Blutdruck kaum vorhanden. Weder eine Erhöhung noch eine Erniedrigung der Druckhöhe ist sichtbar, auch die mit dem Gummimanometer genommene Curve zeigt durchaus keine Veränderung in ihrer Qualität. Die Resultate eines dritten Versuches, den ich hier nicht wiedergebe, sind die nämlichen.

Damit stimmt denn auch überein, dass die Chloralhydratinjectionen, welche ich hinterher machte, den Blutdruck sofort ganz bedeutend herabsetzten, 0,2 gr. Chloralhydrat genügten, um den Blutdruck fast auf die Hälfte zu reduciren. Es machte fast den Eindruck, als ob das Tier vorher überhaupt von der Einwirkung irgend eines fremden Körpers verschont geblieben — im Gegensatze zu den bei-

den ersten Amiden, die dem Chloral doch einen ziemlichen Widerstand entgegensetzten.

Auch die Atemfrequenz erlitt durchaus keine Veränderung.

Aehnlich ist das Ergebniss der Versuche, die ich mit dem folgenden Körper anstellte.

Propionamid $C_3 H_7 NO = C_2 H_5 . CO . NH_2$.

Das Amid der 3ten Reihe stellt man dar, durch Erhitzen von Ammoniumpropionat auf 230°; es krystallisiert aus $CHCl_3$ in Blättern, schmilzt bei 75—76° und siedet bei 213°.

Versuch I.

Kaninchen 1600 gr. schwer. Propionamid subcutan. Gummimanometer.

Uhr	Pu's $^1/_2$ M.	Blutdruck	Bemerkungen
11 h 28	120	88—110	
11 h 40	110	85—115	
11 h 45	120	85—112	
11 h 51			Injection von 1,5 gr. Propionamid, in 3,4 aq. gelöst, subcutan.
12 h 03	110	88—118	
12 h 08	110	85—115	
12 h 18	120	88—115	
12 h 26	110	88—115	
12 h 34	110	85—115	
12 h 44	115	88—115	
12 h 49			Injection von 0,5 gr. Propionamid, in 1,3 aq gelöst, subcutan.
12 h 57	120	83—110	
1 h			Injection von 0,5 gr. Propionamid, in 1,3 aq. gelöst, subcutan.
1 h 09	120	85—115	
1 h 14	120	90—112	
1 h 26	125	90—115	
1 h 28	125	88—115	
1 h 30	130	88—114	
1 h 32	140	88—115	

Versuch II.

Kaninchen 1400 gr. schwer. Propionamid intravenös. Hg. Manometer.

Uhr	Blutdruck	Bemerkungen
1 h 05	106—117	

Uhr	Blutdruck	Bemerkungen
1 h 11	109–115	Injection, intravenös, von 1 ccm Propionamidlösung (2 gr, auf 6,4 aq. aufgefüllt) = 0,3 gr. Propionamidlösung.
	114—120	
1 h 15	112–121	Injection, intravenös, von 1 ccm Propionamidlösung.
	116–119	
1 h 17	111—115	Injection, intravenös, von 1 ccm Propionamidlösung.
	107–124	
1 h 20	108–121	Injection, intravenös, von 1 ccm Proprionamidlösung.
	116—120	
1 h 25	106—119	Injection, intravenös, von 1 ccm Proprionamidlösung.
	109—119	
1 h 26	110—119	Injection, intravenös, von 1 ccm Proprionamidlösung.
	117–127	
	113–125	
	113—126	
	113—122	
1 h 47	109—114	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
	88—111	15 S. n. I.
1 h 51	88–109	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
	59–61	10 S. n. I.
	84—87	40 S n. I.
	82—86	
1 h 53	74—90	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
	69–80	
1 h 56	62—80	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
	64—80	
2 h 02	56—73	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
	61–64	
2 h 07	54—64	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
	63—67	
2 h 17	56—59	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
	48	

Uhr	Blutdruck	Bemerkungen
2 h 19	45	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloralhydratlösung.
	37	Nach der letzten Injection fällt der Blutdruck auf 0.

In Versuch I. zeigt der Blutdruck gar keine Veränderung.

Eine Steigerung um etwa 10 mm in Versuch II. nach Injection von 3 gr. Propionamid bei einem nur 1400 gr schweren Tiere will nicht viel sagen; zudem fällt der Blutdruck schon nach Injection von 0,2 gr Chloralhydrat um mehr als die Hälfte, steigt dann wieder etwas, um sehr bald wieder stark zu sinken.

Zwei weitere Versuche, die ich mit dem Propionamid angestellt, ergeben völlig dasselbe Resultat, wie Versuch I., so das ich berechtigt wäre, das, was ich über die Wirkung des Harnstoffs gesagt, einfach hier zu wiederholen.

Normalbutyramid $CH_3.\ CH_2.\ CH_2.\ CONH_2$.

Man stellt es dar durch 5—6 stündiges Erhitzen von butters. Ammoniak auf 230°. Es schmilzt bei 115° und siedet bei 216°, in Wasser sehr leicht löslich. Es ist von durchdringendem Geruch, ähnlich dem ranziger Butter.

Versuch I.

Kaninchen 2050 gr, schwer. Normalbutyramid subcutan. Gummimanomet

Uhr	Puls ½ M.	Blutdruck	Bemerkungen
10 h 21	120	98—120	Atemfrequenz 42 (pro Minute).
10 h 30	110	98—120	
10 h 40	110	98—115	
11 h	125	95—112	
11 h 06	125	98—115	
11 h 11			1 gr. Normalbutyramid in 4,4 aq. gelöst, subcutan.
11 h 22	120	92—108	
11 h 27	120	92—110	
11 h 35	115	90—112	
11 h 45	125	90—108	
11 h 50			1 gr Normalbutyramid in 3,8 aq. gelöst, subcutan.
12 h	125	90—108	
12 h 07	120	92—110	Atemfrequenz 52.

Uhr	Puls ½ M.	Blutdruck	Bemerkungen
12 h 11	120	92—110	
12 h 13	120	92—110	
12 h 22	125	92 - 110	
12 h 26	125	88—110	Atemfrequenz 52.
12 h 29	125	92—110/80—100	

Versuch II.

Kaninchen 1750 gr. schwer. Normalbutyramid subcutan. Gummimanom.

Uhr	Puls ½ M.	Blutdruck	Bemerkungen
11 h 19	125	90—120	
11 h 22	135	90—108	Atemfrequenz 36 (pro Min.)
11 h 37	135	90 - 108	
11 h 43	125	85—105	
11 h 51			1,5 gr Normalbutyramid, in 6 aq. gelöst, subcutan.
12 h	130	72—100/90—115	
12 h 03	130	78—98/90—112	Atemfrequenz 36.
12 h 07	130	70—92/83—108	
12 h 10	140	68—85/90—118	
12 h 20	140	72—93/85—103	
12 h 29			1 gr. Normalbutyramid in 3,4 aq. gelöst, subcutan.
12 h 33			Atemfrequenz 42. Atmung ziemlich angestrengt, sehr starke Contractionen des Bauches, Zittern am ganzen Körper. Dyspnoe deutlich. Reflexe erhalten.
12 h 34	140	70—90/88—105	
12 h 41			Atemfrequenz 45, starke Dyspnoe.
12 h 42	150	68—88/85—110	
12 h 55	140	68—88/85—103	
1 h 06	145	88—105/95—103	
1 h 08			Atemfrequenz 44. Atemnot scheint etwas geringer zu sein.
1 h 14			Krampfanfälle, Zittern am ganzen Körper, etwa ½ Minute anhaltend, darauf Atemfrequenz 44; Corneareflex erhalten.
1 h 17	140	?	
1 h 25	140	70—90/90—100	

Versuch III.

Kaninchen 1415 gr. schwer. Normalbutyramid intravenös. Hg. Manometer.

Uhr	Blutdruck	Bemerkungen
12 h 08	85—97	Injection, intravenös, von 1 Spritze Normal-
12 h 10	84—98	butyramidlösung (2 gr auf 9 aq. aufgefüllt) = 0,22 gr. Normalbutyramid.
	86—96	35 S. n. I.
12 h 16	90	Injection, intravenös, von 1 Spritze Normal-
		butyramidlösung.
	89	30 S. n. I
12 h 17	82	Injection, intravenös, von 1 Spritze Normal-
		butyramidlösung.
	87	40 S. n. I
12 h 31	86 - 97	
12 h 33	83	Injection, intravenös, von 1 Spritze Normal-
		butyramidlösung.
	73—87	
12 h 37	79—89	
12 h 42	91—94	Krämpfe.
12 h 47	79 - 98	Injection, intravenös, von 1 Spritze Normal-
		butyramidlösung.
	93 - 97	40 S n I.
12 h 50	85—96	Injection, intravenös, von 1 Spritze Normal-
		butyramidlösung.
	86—93	40 S. n. I.
12 h 54	75—84	Injection, intravenös, von 1 Spritze Normal-
		butyramidlösung.
	85—88	50 S. n. I.
12 h 56	78—88	Injection, intravenös, von 1 Spritze Normal-
		butyramidlösung
12 h 59	93	
1 h 02	93	
1 h 04	91	
1 h 10	95 - 101	
1 h 14	96	
1 h 22	98	
1 h 25	95	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloral-
		hydratlösung.
	88	
1 h 26	86	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloral-
		hydratlösung
	85	Nach zweiter Injection Gerinnsel, dasselbe
		beseitigt und Curve genommen.
1 h 41	66—74	
1 h 45	68	Injection, intravenös, von 1 ccm Chloral-
		hydratlösung.
	73	

Uhr	Blutdruck	Bemerkungen
1 h 46	63	
	82—90	
	53—77	Von neuem Gerinnsel, Tier abgebunden und getötet

Wir sehen in Versuch I. ein Herabgehen der Blutdruckhöhe von 98 auf 90 mm und in Versuch II. von 90 bis auf 68 mm, so dass man geneigt sein könnte, eine Erschlaffung im Gefässsystem anzunehmen, doch diese Erscheinungen stehen entschieden in naher Verbindung mit den fortwährenden Respirationsschwankungen, wie sie namentlich in Versuch II deutlich hervortreten.

In Versuch I. ist die Atemfrequenz nach einer Dosis von 2 gr von 42 auf 52 (pro Minute) gestiegen; in Versuch II. beginnen sofort nach der ersten Injection von 1,5 gr Atemschwankungen, trotzdem bleibt die Frequenz der Atmung auf derselben Höhe, erst nach einer nochmaligen Injection von 1 gr beginnt die Frequenz zu steigen, um sich fortan auf derselben Höhe zu halten. Die ganze Zeit über ist die Atmung sehr angestrengt, man sieht deutliche Contractionen des Bauches, die Dyspnoe wird eine Weile geringer, tritt jedoch bald mit erneuter Heftigkeit auf, begleitet von kurzen Krampfanfällen. Nicht die Höhe der Atemfrequenz ist es, auf die ich hier hinweisen möchte, sondern ganz besonders die eben geschilderten Schwankungen der Atmung und ihr Einfluss auf die Bewegung in den Gefässbahnen.

Schon bei der gewöhnlichen Inspiration nimmt durch die entstehende Verdünnung der Luft im Thorax der arterielle Druck ab, wie er umgekehrt bei der folgenden Exspiration durch die Verdichtung der Luft zunimmt. Es ist daher klar, dass, wenn starke Schwankungen in der Atmung eintreten, die Ausübung einer genauen Controlle der Erhöhungen und Erniedrigungen erschwert, oft unmöglich gemacht wird. Die angestrengten Bewegungen des Thorax und die intensive Thätigkeit der Bauchmuskulatur bei der Dyspnoe müssen variirend auf den Druck und die Spannung im Gefässsystem wirken und das klare Bild, das man der Curve entnehmen will, verwischen.

In Versuch III. beobachten wir ganz vorübergehend eine geringe Erniedrigung des Blutdrucks, einmal treten auch starke Krämpfe auf, im Allgemeinen waren jedoch auffallende abnorme Erscheinungen des Circulations- oder Respirationsapparates nicht wahrzunehmen.

Das Normalbutyramid weicht von den andern Amiden in seiner Wirkung insofern ab, als es hauptsächlich das Atmungscentrum in Erregung zu versetzen scheint.

Hiermit wäre ich am Ende meiner Untersuchungen über die Amide angelangt, und es bliebe mir nur übrig, die Resultate aus den einzelnen Versuchen zusammenzustellen. Es sei mir jedoch gestattet, vorher noch einige Versuche zu beleuchten, die ich mit Ammoniakkörpern angestellt habe, und die den gewaltigen Unterschied erregender Wirkung zwischen den Amiden und Ammoniakbasen darthun sollen.

Aus der Reihe mir zu Gebote stehender Körper habe ich 2 herausgegriffen, das **Chlorammonium** (Salmiak) und das dem Ammoniak nahe verwandte **Trimethylamin.**

Versuch I.

Kaninchen 1600 gr. schwer. Salmiak subcutan. Gummimanometer.

Uhr	Puls ½ M.	Blutdruck	Bemerkungen
10 h 50	130	95—115	
10 h 55	130	98—120	
10 h 59			Injection von 1 gr Salmiak auf 4 aq. aufgefüllt, subcutan.
11 h 03	125	100—118	
11 h 15	135	103—120	
11 h 20			Injection von 1 gr Salmiak auf 4 aq. aufgefüllt, subcutan.
11 h 25	42	90-140/103-145	Atemfrequenz von 60 auf 68 p. M.
11 h 31			Atemfrequenz 32. Dyspnoe hochgradig. Krämpfe.
11 h 33	68	108-150/95-140	Atemfrequenz 36.
11 h 36	50	85—140	
11 h 40			Kein Ausschlag. Dyspnoe immer mehr steigend. Da kein Ausschlag mehr vorhanden, wird Arterie unterbunden. Es werden 12 Atemzüge danach pro Minute gezählt. Tier durch Verbluten getötet.

Versuch II.

Kaninchen 1750 gr. schwer. Salmiak subcutan. Gummimanometer.

Uhr	Puls ½ M.	Blutdruck	Bemerkungen
11 h 10	118	95—122	
11 h 18	120	100—125	
11 h 26			Injection von 1 gr Salmiak auf 3,4 aq. aufgefüllt, subcutan.
11 h 32	104	98—122	
11 h 38	110	100—130	Atemfrequenz 72 pro Minute. 3 Min. nach Injection krampfähnliche Zuckungen.
11 h 41	100	110—140	
11 h 45	110	100—122	
11 h 52	85	100 - 125	Atemfrequenz 56.
11 h 58	72	100—122	Atemfrequenz 48.
12 h 03	75	90—132	
12 h 05	55	90—130	Atemfrequenz 84 Dyspnoe deutlich.
12 h 10			Atemfrequenz 64.
12 h 14	55	100—135	
12 h 18	70	95—125	Atemfrequenz 60—68, nicht regelmäss.
12 h 21	75	100—135	Atemfrequenz 52 — 56. Deutliche Dyspnoe, das Tier schnappt stark nach Luft.
12 h 25	82	100—125	Atemfrequenz 48.
12 h 28	100	95—120	Atemfrequenz 48
12 h 39			Atemfrequenz 42.
12 h 40			Atemfrequenz 48.
12 h 44	85	98—125	
12 h 52	95	85—118	Atemfrequenz 42.
1 h 05			Atemfrequenz 42.
1 h 06	100	90—120	
1 h 20	100	95—118	
1 h 25	95	98—122	
1 h 28	110	80-110/95-130	Atemfrequenz 48. Dyspnoe beginnt wieder.

Versuch III.

Kaninchen 2100 gr. schwer. Salmiak intravenös. Hg. Manometer.

Uhr	Blutdruck	Bemerkungen
2 h 39	114—117	
	112—114	
2 h 45	88—118	Injection, intravenös, von 1 ccm. Salmiaklösung (2 gr auf 7 aq. aufgefüllt) = 0,28 gr. Sofort enorme Krämpfe, starke Dyspnoe.
	116—135	Sofort n. I
	126—141	25 S. n I.

Uhr	Blutdruck	Bemerkungen
	122—128 50 S. n. I.	
	130—137 60 S. n. I	
	142—145 90 S. n. I	
	125—133 120 S. n. I.	
	127—142 130 S. n. I.	
2 h 51	92—138	Injection, intravenös, von 1 ccm Salmiaklösung. Nach der zweiten Spritze enorme vorübergehende Steigerung des Blutdrucks. Convulsionen an allen Extremitäten. Krampfhafte Contractionen der Bauchmuskeln, Hervorwölbung und Spannen des Bauches. Dyspnoe hochgradig
	115 10 S. n. I.	
	118—199 12 S. n. I.	
	170 15 S. n. I.	
	107—136 20 S. n. I	
	66—96 30 S. n. I	
	52—107	
	54—122	
	65—132	
	118—134	
3 h	119—123	
3 h 01	126—141	Dyspnoe noch immer sehr stark, Krämpfe haben nachgelassen
3 h 10	139—148	
3 h 15	132—139	
3 h 22	124—129	Gerinnsel. Dasselbe beseitigt und neue Curve genommen.
3 h 36	113—121	
3 h 38	103 117	
3 h 44	76—80	Injection, intravenös, von 1 ccm. Salmiaklösung Grosse Schwäche des Tieres.
	91—95 20 S n. I.	
	132 30 S n. I	
	148 40 S n. I.	
	158—192 50 S. n I.	Starke Dyspnoe.
	112 70 S. n. I	
	40—44 130 S n I.	
3 h 47	43	
3 h 51	49	
	59	

Versuch IV.

Kaninchen 2090 gr. schwer. Trimethylamin subcut. Gummi-Manometer.

Uhr	Puls ½ M.	Blutdruck	Bemerkungen
9 h 55	135	95—128	Atemfrequenz 60.
10 h 02	130	95—128	

Uhr	Puls ½ M.	Blutdruck	Bemerkungen
10 h 16			1 gr Trimethylamin auf 2,4 aq. aufgelöst, subcutan
10 h 24	122	100–130	
10 h 28	115	95—130	
10 h 33	115	95—130	Atemfrequenz 36.
10 h 43	100	95–125	Krampfartige Zuckungen.
10 h 48	105	92–130	
10 h 53			Atemfrequenz 44
10 h 54	110	95—125	
11 h	102	92–128	
11 h 06	105	95–128	
11 h 08			Convulsionen, nach Aufhören derselben Atemfrequenz 44.
11 h 10	110	98—132	
11 h 20			Injection, von 0,5 gr Trimethylamin auf 1,4 aq. aufgefüllt, subcutan.
11 h 28	102	90—125	
11 h 32	102	90—135	Atemfrequenz 48.
11 h 39	100	90—130	Atemfrequenz 42.
11 h 55			Injection von 1 gr. Trimethylamin, subcutan.
12 h	90	85—125	
12 h 05	88	85—120	
12 h 12	82	82—122	
12 h 16	75	95–125	
12 h 19	78	88–120	Man sieht am Hebel deutlich das
12 h 26	85	82—115	Langsamerwerden d Pulses. Corneareflex während des ganzen Versuches
12 h 29	75	85—120	
12 h 32	80	85—122	erhalten. Zeichen von Dyspnoe nicht
12 h 37	82	80—115	vorhanden

Versuch V.

Kaninchen 1700 gr. schwer. Trimethylamin intravenös. Hg. Manometer.

Uhr	Blutdruck	Bemerkungen
11 h 47	101—109	
11 h 51	100–107	Injection, intravenös, von 1 Spritze Trimethy-
11 h 55	104—109	laminlösung (1 gr auf 3,2 aq. aufgefüllt)
	54	= 0,31 gr Trimethylamin. Das Tier be-
	99 - 105	kommt die stärksten Krämpfe, während
	70	der Injection sinkt der Blutdruck bis auf
	92—147	54 herab, steigt u. geht wieder auf 70 mm
	108—137	herab, um nach Beendigung der Injection
	110—136	enorm zu steigen.
	115—131	
12 h 02	110—114	Injection, intravenös, von 1 Spritze Trimethy-
	53—74	lamin-Lösung. Wiederum Krämpfe, fort-
	34–74	währende Contractionen mit den Extremi-
	25—31	täten. Blutdruck sinkt stetig Tier voll-
	16–18	ständig regungslos.

In Versuch I. erhielt ein 1600 gr. schweres Tier in kurzen Zwischenräumen 1 gr. Salmiak in subcutanen Injectionen. Die Pulsfrequenz sank enorm; im ersten Moment stieg die Atemfrequenz um ein Geringes an, um sofort um die Hälfte zu fallen. Eine hochgradige Dyspnoe stellte sich ein, das Tier brach in tonische und klonische Convulsionen aus, tremor der Extremitäten war deutlich ausgeprägt. Der Blutdruck stieg von 115 bis auf 150, hielt sich eine Weile auf dieser Höhe und fiel mit dem rapiden Sinken der Pulsfrequenz plötzlich bis zur Nullinie herab. Das Herz stand still. Das Tier machte die grössten Anstrengungen zu atmen, ich zählte schliesslich noch 12 Atemzüge in der Minute.

Offenbar waren 2 gr. Salmiak bei einem 1600 gr. schweren Tiere zu viel. Ich machte deshalb einen zweiten Versuch, gab dem Tiere, das 1750 gr. wog, nur 1 gr. und beobachtete fast 2 Stunden lang die Wirkung. Der diastolische Druck stieg von 125 bis auf 140 mm, der Puls ging von 125 (in 1/2 Minute) auf 55 herab; die Atmung bot ein seltsames, wechselndes Bild. Ursprünglich 72 (in einer Minute), 1/2 Stunde nach Injection von 1 gr. Salmiak 48, das Tier wurde dyspnoisch und die Atmung stieg bis auf 84, fiel auf 60, dann 52—56, schliesslich hielt sie sich ununterbrochen auf 48.

Die Curvenbetrachtung ergänzt diese Angaben. In Versuch I. bietet sich uns nach der 2ten Injection von 1 gr. Salmiak das typische Bild einer hochgradigen Spannung dar, ebenso in Versuch II., wo jedoch die Steigerung des Blutdrucks keine so bedeutende ist.

Ein 3ter Versuch, den ich mit intravenöser Injection angestellt, ist ungleich mehr, als die beiden ersten geeignet, den Unterschied in der Wirkung des Chlorammoniums gegenüber den Amiden zu kennzeichnen. Dabei ist zu bedenken, dass schon sehr kleine Dosen der Ammoniakkörper die stärksten Krämpfe und enorme Blutdrucksteigerungen hervorrufen. In die Vene inicirt, verursachten 0,56 gr. Salmiak eine vorübergehende Steigerung von 115 auf 199 mm.

Die tötliche Dosis des Salmiaks scheint bei subcutaner Injection etwa 1 gr auf 1500—1600 gr. Tier zu sein.

Der zweite Ammoniakkörper, mit dem ich experimentirt habe, das Trimethylamin = $(CH_3)_3$ N, entsteht als Zersetzungsproduct von complicirten, N. haltigen, organischen Verbindungen, besitzt stark basische Eigenschaften und findet sich auch in der Häringslake.

Der Geruch des Trimethylamins ist ein so durchdringender und widerwärtiger, dass das Arbeiten mit diesem in vieler Hinsicht bemerkenswerten Körper im höchsten Grade unangenehm ist.

Im Jahre 1877 hat Husemann im Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie einen ausführlichen Aufsatz „Beiträge zur Wirkung des Trimethylamins und der Ammoniaksalze" veröffentlicht, in dem er eine klare Schilderung von den mannigfachen Wirkungen des Trimethylamins gibt*). Man hat dasselbe lange Zeit als Antirheumaticum, ebenso wie als Antipyreticum, verwendet. Uns interessiren hier wesentlich seine Beziehungen zum Circulations- und Respirationsapparat.

Nach subcutaner Injection konnte ich eine Erhöhung des Blutdrucks nicht wahrnehmen, obwohl die Curve sichere Zeichen einer vermehrten Spannung im Gefässsystem darbot. Die intravenöse Injection bewirkte eine Erhöhung um fast 40 mm. In Versuch IV. war das starke Sinken der Puls- und Atemfrequenz auffällig, letztere sank bereits nach 1 gr. von 60 auf 36 (in 1 Minute). Krämpfe traten namentlich in Versuch V. sehr stark auf, wenn dieselben auch nicht so heftig, wie nach dem Salmiak waren.

Husemann betont die Gleichartigkeit beider Körper, des Trimethylamins und Salmiaks, nach ihm sind die Convulsionen beider Körper dieselben, ihm haben sich dieselben Vergiftungserscheinungen bei beiden gezeigt. Die toxische Dosis des Trimethylamins setzt er der des Salmiaks gleich, trotzdem auch er den Ammoniakalien eine weit höhere Toxicität zugesteht.

Von vornherein ist der eine grosse Unterschied zwischen den Amiden und den Ammoniakalien festzuhalten, dass letztere „Gifte" sind, die schon in kleinen Dosen tötlich wirken, während

*) Band V.

die ersteren zum Teil ganz indifferenter, zum Teil nur sehr wenig erregender Natur sind.

Nur bei einem einzigen der Amide, dem Normalbutyramid, beobachtete ich das Auftreten von ziemlich heftigen Krämpfen, jedoch waren diese durchaus nicht gleichartig mit den Krämpfen, wie ich sie nach dem Salmiak und Trimethylamin sah; zudem war die Dosis des Amids eine mehr, als doppelt so starke, wie die der Ammoniakkörper.

Von den übrigen Körpern scheinen nur das Formamid und das Acetamid einen erregenden Einfluss auf das vasomotorische Centrum in der Medulla oblongata auszuüben, einen Einfluss, der in geringer Spannungszunahme des Arterienrohres und einer damit verbundenen Steigerung des Blutdrucks sich kundgibt. Allerdings war diese Steigerung keine sehr grosse.

Das Propionamid und der Harnstoff hingegen dürften ihrer Wirkung nach auf fast eine Stufe zu stellen sein. Sie führen zwar keine Erschlaffung im Gefässsystem herbei, doch umgekehrt erregen sie dasselbe auch nicht im mindesten.

Was die Atmung betrifft, so konnte ich eine Abflachung der einzelnen Atemzüge bei keinem der untersuchten Körper wahrnehmen, die Atemfrequenz hielt sich — ausgenommen beim Normalbutyramid — fast stets auf derselben Höhe.

Somit sind von all den untersuchten Amiden das Formamid und das Acetamid die einzig wirksamen.

Die Behauptung Knys „alle Körper der NH_2 Gruppe wirken erregend auf das Gefässcentrum in der Medulla oblongata und damit erhöhend auf den Blutdruck“ dürfte hiernach in dieser Verallgemeinerung nicht aufrecht zu erhalten sein.

Zum Schlusse spreche ich Herrn Prof. Dr. Liebreich für die Erlaubniss zur Benutzung des Laboratoriums des pharmakologischen Instituts, Herrn Dr. A. Langgaard, für die Anregung zu dieser Arbeit und für die liebenswürdige Unterstützung bei Anfertigung derselben meinen wärmsten Dank aus.

THESEN.

I.

Bei der Extrauterinschwangerschaft muss die Operation als das einzig rationelle Verfahren bezeichnet werden.

II.

Empyeme sollen, ohne Rücksicht auf ihre Entstehungsursache, durch Schnitt, in Verbindung mit Rippenresection, entleert werden.

III.

Die Excision der Initialsclerose ist überflüssig.

VITA.

Verfasser dieser Arbeit, David Wittkowski, mosaischer Religion, Sohn des im Jahre 1872 verstorbenen Kaufmanns Isidor Wittkowski wurde am 1. Dezember 1867 zu Ballarat in Australien geboren. Nach dem Tode seines Vaters kam er nach Deutschland, besuchte das Kgl. Gymnasium zu Thorn bis Ostern 1884, von da an das Friedrichsgymnasium zu Berlin, welches er Ostern 1886 mit dem Zeugniss der Reife verliess.

Das erste Semester studirte er in Freiburg i. Br., die folgenden Semester in Berlin Er bestand am 10. März 1888 das Tentamen physicum und am 18. Februar 1890 das Examen rigorosum.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Herren:

In Freiburg: Baumann, Strasser; in Berlin: B. Baginsky, Behrend, v. Bergmann, du Bois-Reymond, Brosin, Christiani (†), A. Fraenkel, Gusserow, Koch, L. Lewin, Leyden, Liebreich, Schweigger, Uthoff, Veit, Virchow, Waldeyer.

Allen diesen Herren, seinen hochverehrten Lehrern, spricht Verfasser seinen besten Dank aus.